







Isotonic lipid emulsions containing omega-3 fatty acids and the use thereof

Patent number: EP0311091
Publication date: 1989-04-12
Inventor: NEHNE JORG DR; BOLL MICHAEL DR
Applicant: BRAUN MELSUNGEN AG (DE)
Classification:
- international: A61K31/20; A61K31/23; A61K9/10
- european: A61K31/20; A61K31/23; A61K35/60
Application number: EP19880116623 19881007
Priority number(s): DE19873734147 19871009

Also published as:

 F1884617 (A)
 DE3734147 (A1)
 EP0311091 (B1)

Cited documents:

 GB2033745
 EP0115419
 FR2542613

Report a data error here

Abstract of EP0311091

Conventional isotonic lipid emulsions containing essential omega -3-fatty acids, e.g. in the form of EPA, can be converted only inadequately in vivo into triunsaturated eicosanoids because they are preferentially consumed in energy metabolism, i.e. oxidised. Combination of omega -3-fatty acids or their physiologically acceptable esters with triglycerides of medium chain length results in the triglycerides of medium chain length being preferentially oxidised in the body, and the omega -3-fatty acids being protected from rapid oxidation so that increased amounts of them are available for the formation of triunsaturated eicosanoids. The combination also has a protective effect on the liver. Isotonic lipid emulsions containing omega -3-fatty acids are used, in particular, for parenteral administration in post-aggression metabolism associated with chronic inflammatory disorders and in neonatology and paediatrics.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

Veröffentlichungsnummer: **0 311 091
A1**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: 88116623.5

51 Int. Cl. 4: **A61K 31/20 , A61K 31/23 ,
A61K 9/10**

22 Anmeldetag: 07.10.88

30 Priorität: 09.10.87 DE 3734147

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
12.04.89 Patentblatt 89/15

84 Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **B. Braun Melsungen AG**
Carl-Braun Strasse
D-3508 Melsungen(DE)

72 Erfinder: **Nehne, Jörg, Dr.**
Weserring 7
D-3502 Guxhagen(DE)
Erfinder: **Boll, Michael, Dr.**
Leipziger Strasse 6
D-3508 Melsungen(DE)

74 Vertreter: **von Kreisler, Alek, Dipl.-Chem. et al**
Patentanwälte **Von Kreisler-Selting-Werner**
Deichmannhaus am Hauptbahnhof
D-5000 Köln 1(DE)

54 **Isotone omega-3-fettsäurehaltige Fettemulsion und ihre Verwendung.**

57 Übliche isotone Fettemulsionen, die essentielle ω -3-Fettsäuren, z.B. in Form von EPA enthalten, können in vivo nur unzureichend zu dreifach ungesättigten Eikosanoiden umgesetzt werden, da sie im Körper bevorzugt im Energiestoffwechsel verbraucht, also oxidiert werden.

Durch die Kombination von ω -3-Fettsäuren bzw. ihren physiologisch unbedenklichen Estern mit mittelkettigen Triglyzeriden werden im Organismus bevorzugt die mittelkettigen Triglyceride oxidiert und die ω -3-Fettsäuren vor rascher Oxidation geschützt, so daß sie vermehrt zur Bildung von dreifach ungesättigten Eikosanoiden zur Verfügung stehen. Weiterhin wird durch die Kombination ein leberprotektiver Effekt erzielt.

Isotone ω -3-fettsäurehaltige Fettemulsionen, insbesondere zur parenteralen Applikation im Postaggressionsstoffwechsel bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen sowie in der Neonatologie und Pädiatrie.

EP 0 311 091 A1

Xerox Copy Centre

Isotone ω -3-fettsäurehaltige Fettemulsion und ihre Verwendung

Die vorliegende Erfindung betrifft isotone ω -3-fettsäurehaltige Fettemulsionen zur parenteralen Applikation und ihre Verwendung im Postaggressionsstoffwechsel oder bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen.

Fettemulsionen haben die Aufgabe, dem Organismus Fett in einer intravenös verträglichen Darreichungsform zuzuführen, wenn eine normale (enterale) Ernährung nicht möglich oder aus medizinischen Gründen kontraindiziert ist. Die mit den Fettemulsionen verabreichten mittelkettigen (MCT) oder langkettigen Triglyzeride (LCT) dienen dabei als Energiequelle und als Lieferant essentieller Fettsäuren, letzteres aber nur im Falle der langkettigen Triglyzeride und soweit diese mehrfach ungesättigte Fettsäuren enthalten.

Patienten in normalem Ernährungszustand verfügen meistens über ausreichende Fettreserven, um ihren Bedarf an Energie und essentiellen Fettsäuren bei kurzfristiger Nahrungskarenz aus eigenen Vorräten zu decken. Schwere und anhaltende Erkrankungen sind jedoch mit einem erhöhten Bedarf an essentiellen Fettsäuren verbunden, ebenso wie mit einem gesteigerten Energiebedarf und einer längeren Indikation zur parenteralen Ernährung. Sie stellen somit das Haupteinsatzgebiet für intravenöse Fettemulsionen dar. Kohlenhydratlösungen sind abgesehen davon, daß sie keine essentiellen Fettsäuren liefern, als alleinige Energiequelle bei schweren Erkrankungen ungeeignet, weil ihre Verwertung im Postaggressionsstoffwechsel gestört ist. Demgegenüber werden Fette, seien sie endogenen oder exogenen Ursprungs, im Postaggressionsstoffwechsel bevorzugt genutzt. Diese Beobachtung unterstreicht die prinzipielle Eignung von Lipidemulsionen zur parenteralen Ernährung und zur Substitution von essentiellen Fettsäuren bei schweren Erkrankungen und den damit verbundenen Stoffwechselsituationen.

In qualitativer Hinsicht ist die bisherige Praxis der intravenösen Fettzufuhr allerdings unbefriedigend. Die zur Zeit verfügbaren Fettemulsionen werden aus Ölen pflanzlichen Ursprungs (Sojabohnenöl oder Safforöl) hergestellt; in einigen Fällen enthalten sie auch mittelkettige Triglyzeride.

Die Öle der Sojabohne und der Saffordistel sind durch einen hohen Anteil an mehrfach ungesättigten Fettsäuren der ω -6-Reihe gekennzeichnet (in der Hauptsache: Linolsäure, 18 : 2 ω -6), während ihr Gehalt an ω -3-Fettsäuren gering ist. Im Sojabohnenöl beträgt der Anteil von ω -3-Fettsäuren am Gesamtfettsäuregehalt etwa 7 %, im Safforöl liegt er bei etwa 1 %. In beiden Fällen kommen die ω -3-Fettsäuren praktisch ausschließlich als α -Linolensäure (18 : 3 ω -3) vor. Mittelkettige Triglyzeride enthalten überhaupt keine ungesättigten Fettsäuren und somit weder ω -6- noch ω -3-Fettsäuren.

Die Einteilung von ungesättigten Fettsäuren in solche der ω -3- oder ω -6-Reihe basiert auf chemischen Strukturmerkmalen, genauer gesagt auf der Position der ungesättigten Bindungen im Fettsäuremolekül. Der menschliche Organismus ist nicht in der Lage, vielfach ungesättigte Fettsäuren, die für ihn essentiell sind, d.h. auf deren Zufuhr mit der enteralen oder parenteralen Nahrung er angewiesen ist, selbst herzustellen. Er kann jedoch längerkettige ungesättigte Fettsäuren aus kürzerkettigen ungesättigten Fettsäuren synthetisieren, innerhalb der ω -6-Reihe z.B. Arachidonsäure (20 : 4 ω -6) aus Linolsäure und innerhalb der ω -3-Reihe Eikosapentaensäure (20 : 5 ω -3) aus α -Linolensäure (s. Abb. 1). Eine Bildung von ω -6-Fettsäuren aus Vorstufen der ω -3-Reihe oder umgekehrt ist nicht möglich.

Prostaglandine und Thromboxane die Hauptrolle. Anders bei traditionell von Fischkost lebenden Völkern wie Eskimos und Japanern. Ihre Nahrung enthält einen hohen Anteil an ω -3-Fettsäuren, den Präkursoren für 3-fach ungesättigte Eikosanoide.

Die biologischen Wirkungen von 3-fach ungesättigten Eikosanoiden, zu deren wichtigsten Vertretern PGI_3 , PGE_3 und TXA_3 gehören, unterstützen z. T. die der 2-fach ungesättigten Eikosanoide (z.B. PGI_2 , PGE_2 und TXA_2), z.T. hemmen sie diese. So wirkt PGI_3 ebenso stark gefäßerweiternd und aggregationshemmend wie PGI_2 . Der gefäßkontrahierende und aggregationsfördernde Effekt des TXA_2 wird dagegen durch TXA_3 , das selbst inaktiv ist, kompetitiv gehemmt. In ähnlicher Weise kann PGE_3 die bronchokonstriktorisches, ödemfördernden und immunsuppressiven Wirkungen von PGE_2 hemmen.

Ähnliche Interaktionen treten auch zwischen den Leukotrienen auf, die durch Lipooxygenierung aus der Arachidonsäure entstehen (z. B. LTB_4) und denen, die sich aus der Eikosapentaensäure ableiten (z. B. LTB_5). So ist LTB_4 ein hochpotenter Entzündungsmediator, während LTB_5 nur geringe Effektivität zeigt und infolgedessen die Wirkung von LTB_4 abschwächt.

Während also unter den 2-fach ungesättigten Eikosanoiden sowohl vasokonstriktorisches, proaggregatorische als auch vasodilatatorische und antiaggregatorische Eigenschaften vorkommen, überwiegen bei den 3-fach ungesättigten Eikosanoiden gefäßerweiternde und aggregationshemmende Eigenschaften sowie Hemmwirkungen auf bestimmte 2-fach ungesättigte Eikosanoide. Bei Populationen mit hohem Verzehr von ω -3-fettsäurenreicher Nahrung wie den bereits erwähnten Eskimos oder Japanern hat dies im Vergleich zu Populationen mit "westlicher" Ernährung neben anderen Besonderheiten eine auffallend niedrige Rate arteriosklerotischer Gefäßkrankungen zur Folge. Noch größere Bedeutung als bei "Stoffwechselgesunden" kommt den Prostaglandinwirkungen im Stoffwechsel zu: Normalerweise befinden sich die z. T. entgegengesetzten Wirkungen von 2-fach ungesättigten Eikosanoiden nämlich im Gleichgewicht. Unter dem Einfluß von Streßfaktoren wie Histamin, Bradykinin und Komplementfaktoren jedoch wird dieses Gleichgewicht auf die Seite der potentiell nachteiligen (vasokonstriktorisches, proaggregatorische, proinflammatorische) Eikosanoidwirkungen verschoben.

Diese Konstellation findet sich gehäuft bei schwerkranken Patienten und gerade solchen, die einer parenteralen Ernährung mit Fettemulsionen bedürfen: bei Patienten im Postaggressionsstoffwechsel nach Operationen und multiplen Traumen, bei septischen und beatmeten Patienten. Für solche Patienten ist das Vorherrschen von Streßfaktoren typisch, die das Gleichgewicht zugunsten der nachteiligen Wirkungen von 2-fach ungesättigten Eikosanoiden verschieben, und die unerwünschten Wirkungen werden durch die Verabreichung von Fettemulsionen mit hohem Linolsäuregehalt begünstigt. Auch bei schwerkranken Patienten, die keine Fettemulsionen im Rahmen der bei ihnen durchgeführten parenteralen Ernährung erhalten, sind nachteilige, durch 2-fach ungesättigte Eikosanoide vermittelte Wirkungen möglich. Aufgrund der vor der Erkrankung erfolgten Nahrungsaufnahme ist auch bei solchen Patienten, besonders nach vorausgegangener "westlicher" Ernährung, mit einem hohen Anteil von ω -6-Fettsäuren in den Membranfettsäuren zu rechnen und folglich auch mit den entsprechenden Eikosanoidwirkungen.

3-fach ungesättigte Eikosanoide, die die nachteilige Wirkung von 2-fach ungesättigten Eikosanoiden abschwächen, können bei den betreffenden Patienten meist nicht in dem erforderlichen Umfang gebildet werden, weil der Gehalt an ω -3-Fettsäuren in den Membranfettsäuren nach vorangegangener "westlicher" Ernährung zu gering und eine enterale Zufuhr von Eikosapentaensäure in dieser Situation nicht möglich ist. Die zur Überbrückung der Nahrungskarenz bisher verwendeten Fettemulsionen und ihre Komponenten enthalten entweder keine ω -3-Fettsäuren wie im Fall von Saffloröl und mittelkettigen Triglyzeriden, oder die Bildung von Eikosapentaensäure aus α -Linolensäure wird durch den gleichzeitigen hohen Gehalt an Linolsäure inhibiert wie im Fall von Sojabohnenöl.

Experimentell konnte von J.W. Alexander, Arch. Surg. -Vol 121, Aug 1986, S 966 ff, gezeigt werden, daß Tiere mit einem Verbrennungstrauma (30 % der Körperoberfläche) Unter einer linolsäurereichen (ω -6-fettsäurenreichen) Diät eine signifikant kürzere Überlebenszeit, eine höhere metabolische Rate (entsprechend einem gesteigerten Stoffwechsel) und eine schlechtere Immunkompetenz besitzen als Tiere unter einer fischölsäurereichen (ω -3-fettsäurenreichen) Vergleichsdiät. Durch Verabreichung von Indomethazin, eines Blockers der Prostaglandinsynthese, ließen sich die nachteiligen Wirkungen der linolsäurereichen Diät z.T. aufheben bzw. ähnlich günstige Resultate erzielen wie in der Fischölgruppe. Daraus geht hervor, daß Prostaglandine aus der ω -6-Fettsäuren- oder Linolsäure-Reihe unmittelbar für die schlechte Prognose der Tiere aus der betreffenden Gruppe verantwortlich sind.

In der klinischen Praxis ist die Hemmung der von der Arachidonsäure ausgehenden Prostaglandinsynthese durch Indomethazin allerdings problematisch, da hierbei nur Eikosanoide des Cyclooxygenasewegs blockiert werden, und dafür eine Verlagerung auf den Lipooxygenaseweg einsetzt, die mit einer verstärkten Ödembildung und einem erhöhten ARDS-Risiko verbunden ist wie von W. Seeger et al. und H. Wolf et al. in Klin. Wochenschr. 1981; 59: 459 ff bzw. 463 ff beschrieben.

Entsprechend dem bis hierher dargelegten Stand des Wissens besteht also Bedarf an einer Fettemulsion zur parenteralen Verabreichung im Postaggressionsstoffwechsel, die weniger Vorstufen für 2-fach ungesättigte Eikanoide bzw. 4-fach ungesättigte Leukotriene, in der Praxis also weniger Linolsäure enthält, statt dessen jedoch Präkursoren für 3-fach ungesättigte Eikanoide bzw. 5-fach ungesättigte Leukotriene, also ω -3-Fettsäuren, vorzugsweise Eikosapentaensäure. Ob die betreffende Fettemulsion nur ω -3-Fettsäuren oder eine Kombination von ω -3- und ω -6-Fettsäuren enthält, richtet sich danach, ob die akute Beeinflussung von Prostaglandinwirkungen durch ω -3-Fettsäuren oder ihre längerfristige Anwendung im Rahmen der parenteralen Ernährung im Vordergrund stehen. Im letzteren Fall ist auf ω -6-Fettsäuren (Linolsäure) wegen ihrer Essentialität nicht zu verzichten.

Von diesem Wissensstand ausgehend wurde daher vorgeschlagen, ω -3-Fettsäuren oder Ester derselben (z.B. ein gereinigtes Fischöl) allein oder zusammen mit einem Pflanzenöl zu emulgieren und in eine zur intravenösen Infusion oder sonstigen Anwendung geeignete Darreichungsform zu bringen.

Das US-Patent 4 526 902 beschreibt Mischungen aus 25 bis 75 Gew.-% Eikosapentaensäure und einer ω -6-Fettsäure, die enteral als Bestandteil von Pharmazeutika oder fetthaltigen Nahrungsmitteln wie Butter oder ähnlichem verwendet werden.

In der EP 0 120 169 81 sind synthetische Triglyzeride beschrieben, die am mittleren C des Glycerinmoleküls eine mehrfach ungesättigte Fettsäure, vorzugsweise Eikosapentaensäure, besitzen können. Die so erzeugten Glyzeride können als Nahrungsmittel, Nahrungsergänzungsmittel oder als Arzneimittel für die therapeutische Ernährung verwendet werden.

EP-A-0 145 873 offenbart eine Transfusionsemulsion zur Nahrungsergänzung, die einen Fettanteil von 5 bis 20 w/v-%, Rest Wasser, enthält, und worin die Fettphase zu 10 bis 50 w/v-% aus α -Linolensäure oder ihrem Glycerin- bzw. Ethylester und zu 50 bis 90 w/v-% aus einem ω -6-Fettsäure enthaltenden Pflanzenöl, wie Safforöl bzw. Sojaöl, besteht.

Die JP-OS Sho-58-230918 beschreibt eine Eikosapentaensäure enthaltende Emulsion zur oralen und nicht-oralen Verwendung. Diese enthält 1 bis 40 w/v-% Eikosapentaensäure bzw. vorzugsweise deren Methyl- oder Ethylester, 1 bis 30 w/v-% eines Pflanzenöls, vorzugsweise Sojaöl, 0,01 bis 30 w/v-% α -Tocopherol, und als Emulgatoren 0,1 bis 5 w/v-% eines Phospholipids, vorzugsweise aus Eigelb und/oder Soja, sowie 0,1 bis 10 w/v-% eines nichtionischen synthetischen Emulgators.

Die DE-OS 34 09 793 offenbart eine flüssige Emulsion zur Transfusion mit antithrombotischer und antilarteriosklerotischer Wirkung, die zur Nahrungsergänzung dienen kann. Sie besteht neben Wasser zu 5 bis 20 w/v-% aus Eikosapentaensäure, Docosahexaensäure oder deren Ester und sie ist vorzugsweise ein gereinigtes Fischöl, wie Sardinöl. Weiterhin enthält sie 1 bis 19 w/v-% eines Pflanzenöls, vorzugsweise Soja- und/oder Safforöl, sowie 1 bis 2 w/v-% eines Phospholipidemulgators, vorzugsweise aus Eigelb oder Soja. Dieser Fettemulsion kann als Antioxidans α -Tocopherol zugefügt werden.

In den genannten Schriften blieb jedoch unberücksichtigt, daß unter diesen Bedingungen ω -3-Fettsäuren den größten Teil im Energiestoffwechsel verwertet, also oxidiert werden. Dadurch werden sie anderen Aufgaben wie z.B. der Bildung von Eikanoiden entzogen. Die Oxidation von Triglyzeriden zur Energiegewinnung ist im Postaggressionsstoffwechsel - wie bereits erwähnt - sogar besonders hoch. Das Verfahren der direkten "ungeschützten" Zufuhr von ω -3-fettsäurehaltigen Fettemulsionen ist also zumindest unökonomisch - wenn überhaupt durchführbar, da erhebliche Zweifel an dem jeweils oxidierten bzw. zur Bildung von Eikanoiden verfügbaren Anteil bestehen müssen. Mit anderen Worten kann von einer unter diesen Bedingungen gegebenen Dosis keine definierte Wirkung erwartet werden, da sich nicht absehen läßt, zu welchem Prozentsatz die ω -3-Fettsäuren anderweitig verwertet wurden.

Es ist demnach in Erweiterung der oben beschriebenen Aufgabe sicherzustellen, daß die zur Antagonisierung der unerwünschten Wirkungen 2-fach ungesättigter Eikanoide und 4-fach ungesättigter Leukotriene verabreichten ω -3-Fettsäuren auch möglichst vollständig für diesen Zweck zur Verfügung stehen.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß sich diese Aufgabe durch kombinierte Verabreichung von ω -3-Fettsäuren bzw. ω -3-fettsäurehaltigem Fischöl oder einer Fischölfraction mit mittelkettigen Triglyzeriden lösen läßt. Im einzelnen wurde nämlich gefunden, daß die Fettsäuren aus gereinigtem Fischöl, wenn dieses zusammen mit mittelkettigen Triglyzeriden zu einer Emulsion verarbeitet und intravenös infundiert wurde, langsamer aus dem Intravasalraum abströmten und in bedeutend geringerem Umfang oxidiert wurden als bei alleiniger Verabreichung einer Fischölemulsion.

Es wurde weiterhin gefunden, daß die kombinierte Verabreichung von ω -3-fettsäurehaltigem, gereinigtem Fischöl bzw. einer Fischölfraction mit mittelkettigen Triglyzeriden einen vorteilhaften leberprotektiven Effekt besitzt. So zeigten Ratten nach längerfristiger Verabreichung einer Emulsion, die nur Triglyzeride aus Fischöl enthielt, ausgeprägte Fetteinlagerungen in der Leber, insbesondere auch in den Kupferschen Sternzellen. Wurden die Ratten dagegen mit gleicher Menge von Triglyzeriden aus Fischöl, jedoch in gemeinsamer Emulsion mit mittelkettigen Triglyzeriden behandelt, fanden sich in der Leber praktisch keine

Zeichen eine Fettinfiltration mehr.

Die Erfindung betrifft eine isotonische Fettemulsion zur parenteralen Applikation, enthaltend ω -3-Fettsäuren, insbesondere Eikosapentaensäure (EPA) oder ihre physiologisch unbedenklichen Ester als Bestandteile der Fettphase, dadurch gekennzeichnet, daß die Fettemulsion

- 5 - diese ω -3-Fettsäuren oder Ester in Reinform oder als Bestandteil von Fischölen,
 - mittelkettige Triglyzeride (MCT),
 - mindestens einen physiologisch unbedenklichen Emulgator,
 - gegebenenfalls mindestens ein ω -6-Fettsäuren lieferndes Pflanzenöl,
 - α -Tocopherol oder physiologisch unbedenkliche α -Tocopherolester sowie
 - 10 - übliche Zusatz- und Hilfsstoffe
- enthält, wobei
- das Verhältnis von EPA oder ihren physiologisch unbedenklichen Estern zu MCT zwischen 1 : 9 und 3 : 5 liegt,
 - der gesamte Fettgehalt zwischen 5 und 30 % liegt,
 - 15 - der Emulgatorgehalt zwischen 5 und 12 % (bezogen auf den Fettgehalt) liegt und
 - der Gehalt an ω -6-Fettsäuren lieferndem Pflanzenöl zwischen 0 und 30 % (bezogen auf den Fettgehalt) liegt.

ω -3-Fettsäuren, wie beispielsweise Docosahexaensäure, Eikosapentaensäure und deren Ester, insbesondere aber Eikosapentaensäure (EPA) oder ihre physiologisch unbedenklichen Ester können erfindungsgemäß entweder in Reinform oder als Bestandteil von Fischölen verwendet werden.

Geeignete Verbindungen sind neben der EPA ihre pharmakologisch unbedenklichen niederen Alkylester bzw. Glycerinester. Bevorzugt sind der EPA-Ethylester bzw. der EPA-Glycerinester.

Geeignete Fischöle sind beispielsweise solche, wie sie technisch in bedeutendem Umfang aus Kaltwasserfischen gewonnen werden. Bevorzugt sind hochgereinigte Fischölkonzentrate, die beispielsweise aus Makrele, Sardine, Hering oder Lachs gewonnen werden, wobei diese einen EPA-Gehalt von 20 bis 40 % vorzugsweise mindestens 26 % (bezogen auf die Fettsäuremethylester des Fischölkonzentrats) besitzen.

Als mittelkettige Triglyzeride werden erfindungsgemäße solche verwendet, die zu mindestens 90 % aus Glyceriden der Caprylsäure und Caprinsäure bestehen. Hierbei sollte das Verhältnis von EPA und ihren physiologisch unbedenklichen Estern zu mittelkettigen Triglyzeriden zwischen 1 : 9 und 3 : 5 liegen.

Als Emulgatoren werden physiologisch unbedenkliche Emulgatoren wie Phospholipide tierischen und pflanzlichen Ursprungs verwendet, insbesondere solche aus Hühnereigelb oder Soja.

Der Emulgatorgehalt beträgt 5 bis 12 % (bezogen auf den Fettgehalt) und der gesamte Fettgehalt der Fettemulsion beträgt zwischen 5 und 30 %.

Neben den hauptsächlich ω -3-Fettsäuren enthaltenden Komponenten kann als Eventualkomponente auch ein ω -6-Fettsäuren lieferndes Pflanzenöl verwendet werden. Bevorzugt wird hiervon Safloröl und/oder Sojaöl verwendet, wobei der Gehalt an diesen Pflanzenölen zwischen 0 und 30 %, bezogen auf den Fettgehalt, liegt.

Als Emulgierhilfsstoffe können weiterhin Natriumsalze langkettiger Fettsäuren (bevorzugt in einer Konzentration von 0,005 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtemulsion) und/oder Cholesterin oder Cholesterinester (bevorzugt 0,005 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtemulsion) verwendet werden.

Die Fettemulsion weist vorzugsweise einen pH-Wert im Bereich von 6 bis 9 auf.

Schließlich kann erfindungsgemäß die Fettemulsion als Antioxidans und somit zum Schutz vor Peroxidbildung α -Tocopherol oder α -Tocopherol-Ester in einer Menge von 10 bis 1000 mg, bezogen auf 100 g Fett, enthalten, insbesondere wenn ω -3-Fettsäuren, insbesondere EPA und seine Ester in Reinform verwendet werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung der vorstehend beschriebenen Fettemulsionen.

Die Kombination von Fischöl mit mittelkettigen Triglyzeriden in der beschriebenen Weise hat eine verzögern die Wirkung auf die Clearance und Oxidation der Fettsäuren aus Fischöl zur Folge. Dadurch wird einerseits die Verweildauer der ω -3-Fettsäuren im Kreislauf erhöht und gleichsam ein Depoteffekt erzielt; zum anderen wird die nutritive (oxidative) Verwertung der ω -3-Fettsäuren zugunsten eines verstärkten Einbaus in Membranfettsäuren und Membranphospholipide sowie einer gesteigerten Verfügbarkeit für die Synthese von Eikosanoiden gebremst. Außerdem schützt die Kombination von Fischöl mit mittelkettigen Triglyzeriden die Leber vor der bei alleiniger Verabreichung von gereinigtem Fischöl, ω -3-fettsäurehaltigen Fischölfractionen oder ω -3-Fettsäurenestern zu beobachtenden fettigen Infiltration. Diese protektiven Wirkungen sind nicht vorhanden, wenn Fischöl mit Pflanzenöl statt mit MCT-Öl gemischt und in der beschriebenen Weise zu einer Emulsion verarbeitet wird. Die ω -3-fettsäurensparende und leberprotektive

Wirkung ist also eine Folge der besonderen Kombination mit mittelkettigen Triglyzeriden.

Die Erfindung betrifft weiterhin eine Fetteulsion zur Verwendung im Postaggressionsstoffwechsel, insbesondere nach Operationen und multiplen Traumen, bei Verbrennungen, Infektionen, bei drohendem und manifestem Lungenversagen sowie zur Verwendung bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen. Die erfindungsgemäße Fetteulsion kann ebenfalls in der Neonatologie und Pädiatrie verwendet werden.

Bei den Prozentangaben in der Beschreibung und in den Patentansprüchen handelt es sich jeweils, soweit nichts Anderes angegeben ist, um solche in Gramm pro 100 ml Lösung.

Die Erfindung wird durch folgende Beispiele erläutert.

10

Beispiel 1

28,3

66%

5,4

Eine Mischung aus 600 g hochgereinigtem Fischöl, 1400 g MCT, 2 g Cholesterinacetat, 120 g gereinigten Eiphsopholipiden und 2 g Natriumstearat wird mittels eines Ultra-Turrax fein dispergiert. Mit Aqua ad iniectionabilia, das 250 g Glycerol und 5 mmol NaOH enthält, wird unter Rühren auf 10 l aufgefüllt. Diese grobe Voreulsion wird in einem Hochdruckhomogenisator bei einem Druck von 400 kg/cm² homogenisiert. Nach Abfüllung in Glasflaschen geeigneter Qualität wird nach allgemein bekannten Verfahren hitzesterilisiert. Die Teilchen der sterilen und pyrogenfreien Emulsion sind kleiner 1 µm.

20

Beispiel 2

36,7%

55%

Eine Mischung aus 400 g hochgereinigtem Fischöl, 600 g MCT, 90 g gereinigten Eiphsopholipiden und 4 g Natriumstearat wird, wie unter 1 beschrieben, dispergiert und nach Auffüllen mit Aqua ad iniectionabilia (enthält 250 g Glycerol) auf 10 l homogenisiert, abgefüllt und sterilisiert.

Die Emulsionstropfen sind kleiner 1 µm.

Beispiel 3

30

Eine Mischung aus 300 g Eikosapentaensäureethylester, 700 g MCT, 60 g gereinigten Eiphsopholipiden, 500 mg α-Tocopherol und 2 g Natriumstearat wird, wie unter 1 beschrieben, dispergiert und nach Auffüllen mit Aqua ad iniectionabilia (enthält 125 g Glycerol) auf 5 l homogenisiert, abgefüllt und sterilisiert.

Die Emulsionstropfen sind kleiner 1 µm.

35

Beispiel 4

Eine Mischung aus 300 g gereinigtem Fischöl, 600 g gereinigtem Safloröl, 1100 g MCT, 120 g gereinigten Eiphsopholipiden, 200 mg α-Tocopherolacetat und 3,5 g Natriumstearat wird wie unter 1 beschrieben dispergiert. Nach Auffüllen auf 10 l mit Aqua ad iniectionabilia, das 250 g Glycerol enthält, wird homogenisiert, abgefüllt und sterilisiert. Die Emulsionstropfen sind kleiner als 1 µm.

Beispiel 5

33,9

50,8

15,2

Eine Mischung aus 200 g hochgereinigtem Fischöl, 300 g MCT und 90 g gereinigten Eiphsopholipiden wird wie unter 1 beschrieben dispergiert und nach Auffüllen mit Aqua ad iniectionabilia (enthält 250 g Glycerol) auf 10 l homogenisiert. Nach Einstellen des pH-Wertes mit NaOH auf pH 8,0 bis 8,5 wird abgefüllt und sterilisiert. Es resultiert eine Emulsion mit Fetttropfchen kleiner als 1 µm.

Beispiel 6

30,9%

61,72%

Eine Mischung aus 250 g hochgereinigtem Fischöl, 500 g MCT und 60 g gereinigten Sojaphospholipiden wird wie unter 1 beschrieben dispergiert und nach Auffüllen mit Aqua ad iniectionabilia (enthält 125 g Glycerol) auf 5 l homogenisiert. Nach Einstellen des pH-Wertes mit NaOH auf pH 8,0 bis 8,5 wird abgefüllt und sterilisiert. Die Teilchen dieser Emulsion sind kleiner als 1 µm.

Beispiel 7

100 g Eikosapentaensäure werden in 900 g MCT gelöst. Nach Zusatz von 90 g gereinigten Eiphspholipiden, 200 mg α -Tocopherol, 3 g Cholesterinacetat sowie 3 g Natriumstearat wird wie unter 1 beschrieben dispergiert und nach Auffüllen mit Aqua ad iniectionabilia (enthält 250 g Glycerol) auf 10 l homogenisiert. Nach Einstellen des pH-Wertes mit NaOH auf pH 8,0 bis 8,5 wird abgefüllt und sterilisiert. Die resultierenden Emulsionstropfen sind kleiner als 1 μ m.

Beispiel 8

Eine Mischung aus 200 g Eikosapentaensäureethylester, 1600 g MCT, 200 g gereinigtem Sojabohnenöl, 150 g gereinigten Eiphspholipiden, 500 mg α -Tocopherol und 4 g Natriumstearat wird wie in 1 beschrieben dispergiert und nach Auffüllen mit Aqua ad iniectionabilia (enthält 250 g Glycerol) auf 10 l homogenisiert, abgefüllt und sterilisiert. Die Emulsionstropfen sind kleiner als 1 μ m.

Beispiel 9

Eine Mischung aus 150 g Eikosapentaensäureethylester, 1350 g MCT, 650 mg α -Tocopherol, 1,5 g Cholesterinacetat, 4 g Natriumstearat und 90 g gereinigten Eiphspholipiden wird wie unter 1 beschrieben dispergiert und nach Auffüllen auf 5 l mit Aqua ad iniectionabilia (enthält 125 g Glycerol) homogenisiert, abgefüllt und sterilisiert. Die Teilchen der Emulsion sind kleiner als 1 μ m.

Beispiel 10

Eine Mischung aus 300 g hochgereinigtem Fischöl, 700 g MCT, 80 g gereinigten Sojaphospholipiden, 100 mg α -Tocopherolacetat und 3 g Natriumstearat wird wie unter 1 beschrieben dispergiert und nach Auffüllen auf 10 l mit Aqua ad iniectionabilia (enthält 250 g Glycerol) homogenisiert, abgefüllt und sterilisiert. Die Emulsionströpfchen sind kleiner als 1 μ m.

Die Wirkung der erfindungsgemäßen Emulsion wird durch folgende Beispiele erläutert:

Anwendungsbeispiel 1

Bei Hunden wurde die Clearance von fischöhlhaltigen Emulsionen in Abhängigkeit von der Anwesenheit mittelkettiger Triglyceride in den Emulsionen untersucht. Zu diesem Zweck erhielten 6 Beagle-Hunde nach einem Übernachtsfasten die intravenöse Infusion einer 10 %igen Emulsion aus hochgereinigtem Fischöl und MCT-Öl im Verhältnis 40 : 60 entsprechend dem Herstellungsbeispiel 2. Die Infusionsgeschwindigkeit betrug 1,5 ml/kg KG.h⁻¹ (= 60 mg Fischöl/kg KG.h⁻¹). Als Kontrolle wurde 3 Tage später bei den gleichen Tieren wiederum nach einem Übernachtsfasten eine Emulsion mit 10 %igem alleinigem Fischöl-Gehalt mit einer Geschwindigkeit von 0,6 ml/kg KG.h⁻¹ (= 60 mg Fischöl/kg KG.h⁻¹) intravenös infundiert. Die Infusionsdauer betrug in beiden Fällen 3 Stunden. Während der Infusionen sowie einige Zeit danach wurden Blutproben entnommen und im Serum die Gesamtfettsäuren mittels Gaschromatographie analysiert.

Die Figur gibt den Konzentrationsverlauf der Eikosapentaensäure während und nach der Infusion in beiden Gruppen wieder.

Trotz der gleichen Dosis von Fischöl in beiden Gruppen stiegen die Serumkonzentrationen von Eikosapentaensäure in der Gruppe mit MCT-Gehalt in der Emulsion stärker und länger an.

Anwendungsbeispiel 2

Mit Hilfe von ¹⁴C-markierter Eikosapentaensäure wurde die Oxidationsrate von Eikosapentaensäure bzw. Glycerol-tri-eikosapentaenoat in einem Tiermodell entsprechend W.J. Lossow und I.L. Chaikoff (Arch. Biochem. 57: 23-40, 1955) untersucht.

24 männliche Sprague-Dawley-Ratten (250 bis 300 g) wurden randomisiert in 4 Gruppen zu je 6 Tieren eingeteilt und erhielten Injektionen der folgenden Fettemulsionen:

Gruppe I:	Fettemulsion (20 %) aus hochgereinigtem Fischöl
Gruppe II:	Fettemulsion (20 %) aus hochgereinigtem Fischöl und Safloröl im Verhältnis 10 : 10 (w : w)
Gruppe III:	Fettemulsion (20 %) entsprechend dem Herstellungsbeispiel 4 aus hochgereinigtem Fischöl, Safloröl und MCT-Öl im Verhältnis 3 : 3 : 14
Gruppe IV:	Fettemulsion (20 %) entsprechend dem Herstellungsbeispiel 1 aus hochgereinigtem Fischöl und MCT-Öl im Verhältnis 6 : 14 (w : w).

In allen Emulsionen war der Fischöl-Anteil durch ^{14}C -Glycerol-tri-eikosapentaenoat radioaktiv markiert. Die Aktivität der Emulsionen lag bei etwa $18 \mu\text{Ci/ml}$; die Fettdosis betrug 2 ml/kg KG ($\approx 0,4 \text{ g/kg KG}$). Unmittelbar nach der Injektion wurden die Tiere in Stoffwechselkäfige eingebracht. Die Ausatemluft wurde über 6 h kontinuierlich abgesaugt und durch eine Oxifluor-Lösung geleitet. Die in der Oxifluor-Lösung als $^{14}\text{CO}_2$ zurückgehaltene Radioaktivität wurde im Szintillationszähler bestimmt und betrug in Prozent der insgesamt verabreichten Dosis:

Gruppe I:	$42,8 \pm 3,7$
Gruppe II:	$40,3 \pm 3,9$
Gruppe III:	$17,2 \pm 2,1^*)$
Gruppe IV:	$16,5 \pm 2,3^*)$

*: $p < 0,001$ (vs. I und II)

Die Oxidation von Eikosapentaensäure war in den Gruppen III und IV, d.h. bei der Infusion von Emulsionen mit gleichzeitigem MCT-Anteil, signifikant geringer als in den Gruppen I und II, bei denen die Fischölemulsionen keine mittelkettigen Triglyceride enthielten.

Anwendungsbeispiel 3

18 männliche Wistar-Ratten (300 - 350 g) wurden in 3 Gruppen zu je 6 Tieren eingeteilt und an 20 aufeinanderfolgenden Tagen mit jeweils einer der nachstehenden Fettemulsionen infundiert.

Gruppe I:	Fettemulsion (20 %) aus hochgereinigtem Fischöl Dosis: $22,5 \text{ ml/kg KG}$ und Tag entspr. $4,5 \text{ g Fett/kg KG}$ und Tag.
Gruppe II:	Fettemulsion (20 %) aus hochgereinigtem Fischöl und Safloröl im Verhältnis 1 : 1 (w : w) Dosis 45 ml/kg KG und Tag entspr. 9 g Fett/kg KG und Tag.
Gruppe III:	Fettemulsion (20 %) aus hochgereinigtem Fischöl und MCT-Öl im Verhältnis 1 : 1 (w : w) Dosis 45 ml/kg KG und Tag entspr. 9 g Fett/kg KG und Tag.

Die Infusionen erfolgten über einen in der Nackengegend der Tiere subkutan implantierten Katheter mit Einspritzport. Der Katheter wurde subkutan bis zur Vena jugularis geführt, in diese implantiert und bis in die Vena cava vorgeschoben. Die tägliche Infusionsdauer betrug 7 Stunden. 36 Stunden nach der letzten Infusion wurden die Tiere in Ethernarkose durch Entbluten getötet und unmittelbar danach sezziert. Herz, Leber, Milz, Thymus, Nieren und Hoden wurden entnommen, gewogen und histologisch untersucht.

In der Gruppe II verstarb ein Tier am 16. Infusionstag; in den Gruppen I und III überlebten alle Tiere.

In der nachstehenden Übersicht beziehen sich die Werte auf die Organgewichte in g (Mittelwerte \pm SD bezogen auf ein Körpergewicht von 1000 g).

	Herz	Leber	Milz	Nieren	Hoden	Thymus
Gruppe I	3,2 +/- 0,2	43,3 +/- 1,6	3,6 +/- 0,4	4,8 +/- 0,5	10,5 +/- 0,8	1,4 +/- 0,2
Gruppe II	3,5 +/- 0,3	46,3 +/- 2,2	3,8 +/- 0,3	5,2 +/- 0,3	11,7 +/- 0,6	1,6 +/- 0,4
Gruppe III	3,3 +/- 0,2	38,6 +/- 1,5 ^{*)}	2,0 +/- 0,3 ^{*)}	5,1 +/- 0,3	11,2 +/- 0,5	1,3 +/- 0,2

^{*)} p < 0,05: Gruppe III vs. Gruppe I bzw. II

In der Gruppe III, in der eine Emulsion aus Fischöl und MCT-ÖL verabreicht worden war, zeigten sich gemäß vorstehender Übersicht signifikant geringere Gewichte von Leber und Milz als in den Gruppen I (alleinige Zufuhr einer Fischölemulsion) und II (Fischöl mit Safloröl zur gemeinsamen Emulsion verarbeitet). Dem geringeren Lebergewicht in Gruppe III entsprach histologisch ein normaler Leberbefund, während in den Gruppen I und II eine Speicherung von Neutralfett vor allem in den Kupfer'schen Sternzellen der Leber mit Ausbildung von Sternzellknötchen sowie eine Speicherung von Neutralfett in den Parenchymzellen nachweisbar war, wie sich aus Figur 2 ergibt.

Ansprüche

1. Isotone Fettemulsion zur parenteralen Applikation, enthaltend ω -3- Fettsäuren, insbesondere Eikosa-pentaensäure (EPA) oder ihre physiologisch unbedenklichen Ester als Bestandteile der Fettphase, dadurch gekennzeichnet, daß die Fettemulsion
 - diese ω -3-Fettsäuren oder Ester in Reinform oder als Bestandteil von Fischölen,
 - mittelkettige Triglyzeride (MCT),
 - mindestens einen physiologisch unbedenklichen Emulgator,
 - gegebenenfalls mindestens ein ω -6-Fettsäuren lieferndes Pflanzenöl,
 - α -Tocopherol oder physiologisch unbedenkliche α -Tocopherolester, sowie
 - übliche Zusatz- und Hilfsstoffe
 enthält, wobei
 - das Verhältnis von EPA oder ihren physiologisch unbedenklichen Estern zu MCT zwischen 1 : 9 und 3 : 5 liegt,
 - der gesamte Fettgehalt zwischen 5 und 30 % liegt,
 - der Emulgatorgehalt zwischen 5 und 12 % (bezogen auf den Fettgehalt) liegt und
 - der Gehalt an ω -6-Fettsäuren liefernden Pflanzenölen zwischen 0 und 30 % (bezogen auf den Fettgehalt) liegt.
2. Fettemulsion gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß dieses Fischöl erhältlich ist durch Verarbeitung von Kaltwasserfischen, beispielsweise von Makrele, Sardine, Hering oder Lachs.
3. Fettemulsion gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Fischöl ein hochgereinigtes Fischölkonzentrat mit einem Gehalt an EPA von 20 bis 40 %, vorzugsweise mindestens 26 % (bezogen auf die Fettsäuremethylester des Fischölkonzentrats) ist.
4. Fettemulsion gemäß Ansprüchen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die mittelkettigen Triglyceride zu mindestens 90 % aus Glyzeriden der Caprylsäure (C₈) und Caprinsäure (C₁₀) bestehen.
5. Fettemulsion gemäß Ansprüchen 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der eingesetzte Emulgator ein Phospholipid tierischen oder pflanzlichen Ursprungs, insbesondere aus Hühnereigelb oder Sojabohne, ist.
6. Fettemulsion gemäß Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß sie weitere Emulgierhilfsstoffe wie Natriumsalze langkettiger Fettsäuren (bevorzugt 0,005 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtemulsion) und/oder Cholesterin oder Cholesterinester (bevorzugt 0,005 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtemulsion) enthält.
7. Fettemulsion gemäß Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß man als ω -6-Fettsäuren lieferndes Pflanzenöl Saflor- und/oder Sojaöl verwendet.
8. Fettemulsion gemäß Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie 10 bis 1000 mg α -Tocopherol oder α -Tocopherolester, bezogen auf 100 g Fett, enthält.
9. Fettemulsion gemäß Ansprüchen 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie einen pH-Wert im Bereich von 6 bis 9 aufweist.
10. Fettemulsion gemäß Ansprüchen 1 bis 9 zur Verwendung im Postaggressionsstoffwechsel, insbesondere nach Operationen und multiplen Traumen, bei Verbrennungen, Infektionen, bei drohendem und manifestem Lungenversagen.

enthält besser
28/30 gew. EPA
20-40% vgl. 36, 2, 15

EPA: 10% - 37,5%
MCT 90% - 62,5%

EPA 20% 5:9 15:5

11. Fettemulsion gemäß Ansprüchen 1 bis 9 zur Verwendung bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen, insbesondere bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

12. Fettemulsion gemäß Ansprüchen 1 bis 9 zur Verwendung in der Neonatologie und Pädiatrie.

13. Verfahren zur Herstellung einer isotonen Fettemulsion zur parenteralen Applikation, enthaltend ω -3-Fettsäuren, insbesondere Eikosapentaensäure (EPA) oder ihre physiologisch unbedenklichen Ester als Bestandteile der Fettphase, dadurch gekennzeichnet, daß man diese Fettemulsion, welche

- diese ω -3-Fettsäuren oder Ester in Reinform oder als Bestandteil von Fischölen,

- mittelkettige Triglyzeride (MCT),

- mindestens einen physiologisch unbedenklichen Emulgator,

10 - gegebenenfalls mindestens ein ω -6-Fettsäuren lieferndes Pflanzenöl,

- α -Tocopherol oder physiologisch unbedenkliche α -Tocopherolester, sowie

- übliche Zusatz- und Hilfsstoffe

enthält, wobei

- das Verhältnis von EPA oder ihren physiologisch unbedenklichen Estern zu MCT zwischen 1 : 9 und 3 : 5 liegt,

- der gesamte Fettgehalt zwischen 5 und 30 % liegt,

- der Emulgatorgehalt zwischen 5 und 12 % (bezogen auf den Fettgehalt) liegt und

- der Gehalt an ω -6-Fettsäuren liefernden Pflanzenölen zwischen 0 und 30 % (bezogen auf den Fettgehalt) liegt,

20 durch Vermischen der Bestandteile erhält.

14. Verfahren gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß man das dort verwendete Fischöl durch Verarbeitung von Kaltwasserfischen, beispielsweise von Makrele, Sardine, Hering oder Lachs erhält.

15. Verfahren gemäß Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß als Fischöl ein hochgereinigtes Fischölkonzentrat mit einem Gehalt an EPA von 20 bis 40 %, vorzugsweise mindestens 26 % (bezogen auf die Fettsäuremethylester des Fischölkonzentrats) eingesetzt wird.

25 16. Verfahren gemäß Ansprüchen 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß als mittelkettige Triglyceride solche Stoffe eingesetzt werden, die zu mindestens 90 % aus Glyzeriden der Caprylsäure (C₈) und Caprinsäure (C₁₀) bestehen.

30 17. Verfahren gemäß Ansprüchen 13 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß als Emulgator ein Phospholipid tierischen oder pflanzlichen Ursprungs, insbesondere aus Hühnereigelb oder Sojabohne, eingesetzt wird.

18. Verfahren gemäß Ansprüchen 13 bis 17, dadurch gekennzeichnet, daß als weitere Emulgierhilfsstoffe Natriumsalze langkettiger Fettsäuren (bevorzugt 0,005 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtemulsion) und/oder Cholesterin oder Cholesterinester (bevorzugt 0,005 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtemulsion) eingesetzt werden.

35 19. Verfahren gemäß Ansprüchen 13 bis 18, dadurch gekennzeichnet, daß man als ω -6-Fettsäuren lieferndes Pflanzenöl Saflor- und/oder Sojaöl verwendet.

20. Verfahren gemäß Ansprüchen 13 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß man 10 bis 100 mg α -Tocopherol oder α -Tocopherolester, bezogen auf 100 g Fett, verwendet.

40 21. Verfahren gemäß Ansprüchen 13 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß man die Fettemulsion auf einen pH-Wert im Bereich von 6 bis 9 einstellt.

22. Verfahren gemäß Ansprüchen 13 bis 21 zur Verwendung der hierbei erhaltenen Fettemulsion im Postaggressionsstoffwechsel, insbesondere nach Operationen und multiplen Traumen, bei Verbrennungen, Infektionen, bei drohendem und manifestem Lungenversagen.

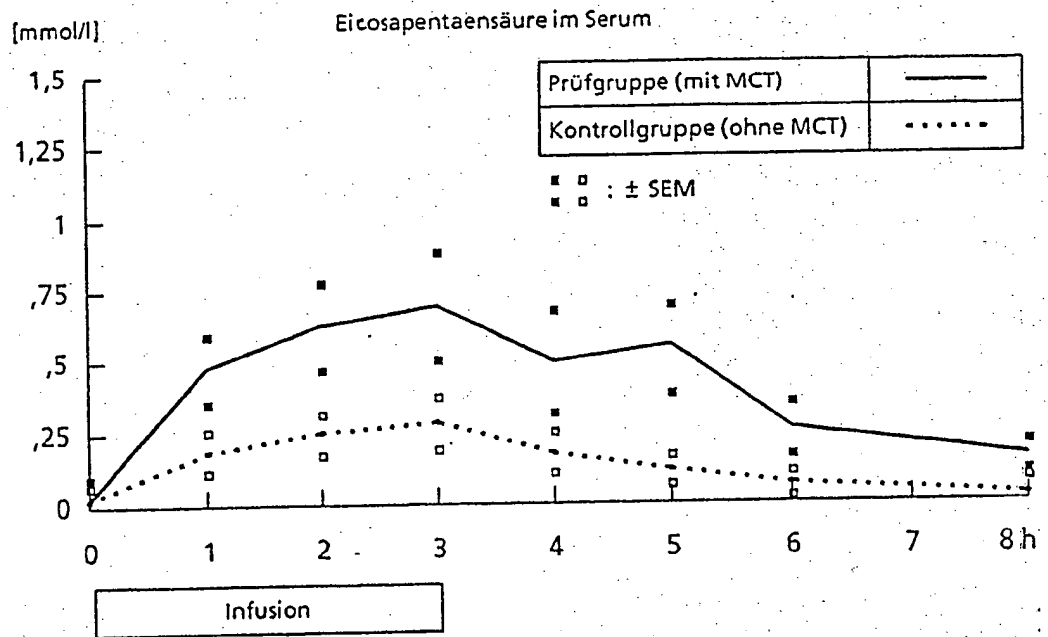
45 23. Verfahren gemäß Ansprüchen 13 bis 21 zur Verwendung der hierbei erhaltenen Fettemulsion bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen, insbesondere bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen.

24. Verfahren gemäß Ansprüchen 13 bis 21 zur Verwendung der hierbei erhaltenen Fettemulsion in der Neonatologie und Pädiatrie.

50

55

Fig. 1



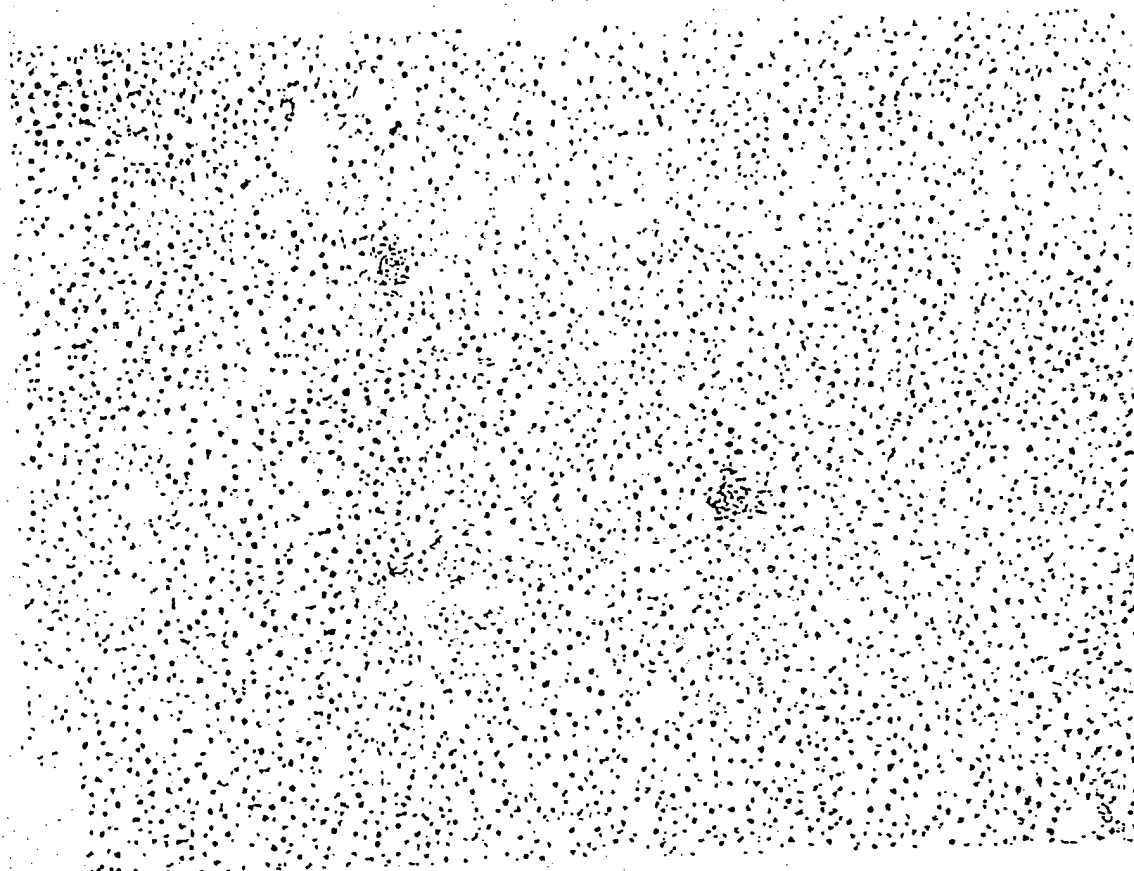


Abb. 2 a

Gruppe I. Geringe Belastung.

In der Fettfärbung in den Kupffer'schen Sternzellen Neutralfetteinlagerungen (Pfeile).

POOR QUALITY

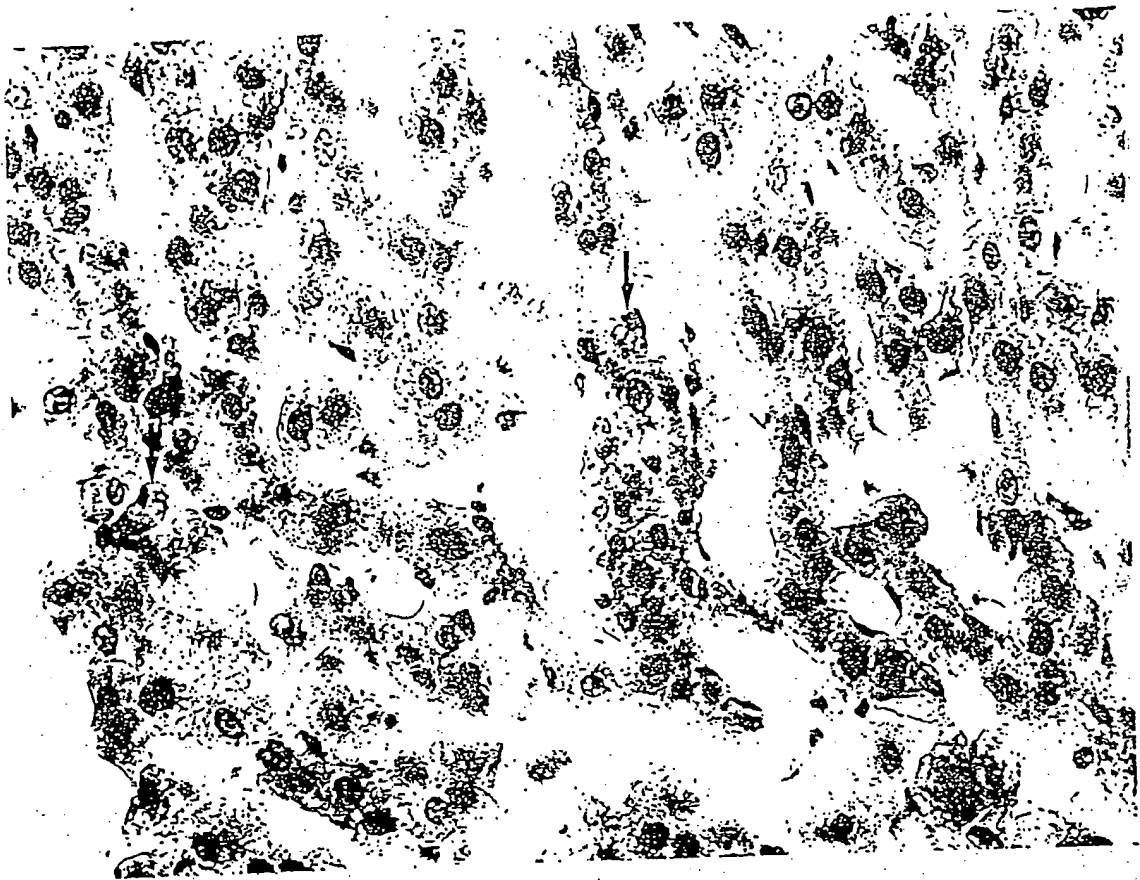


Abb. 2 a

Gruppe I. Geringe Belastung.

In der Fettfärbung in den Kupfer'schen Sternzellen Neutralfetteinlagerungen (Pfeile).

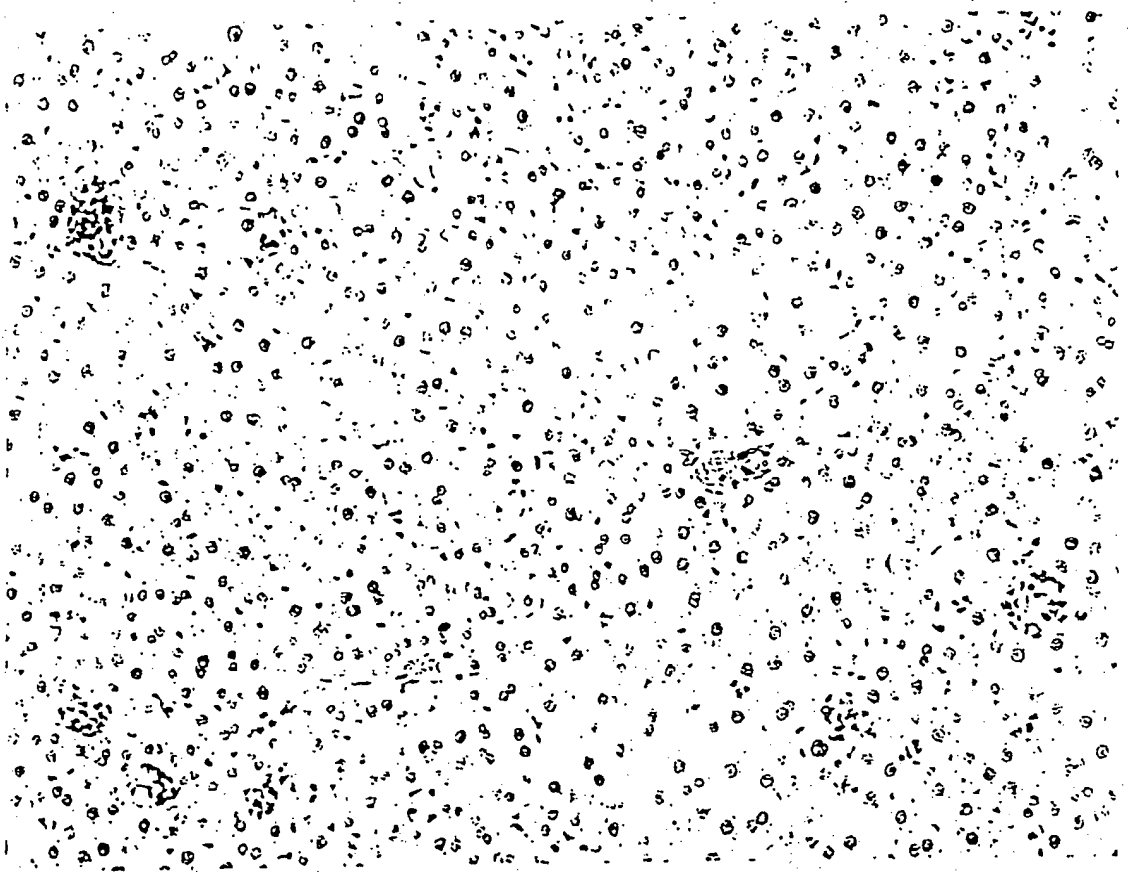


Abb. 2 b

Gruppe II. Starke Belastung. Bildung von reichlich Sternzellknötchen. In der Fettfärbung reichlich Fetteinlagerungen in den Kupffer'schen Sternzellen (Pfeile).

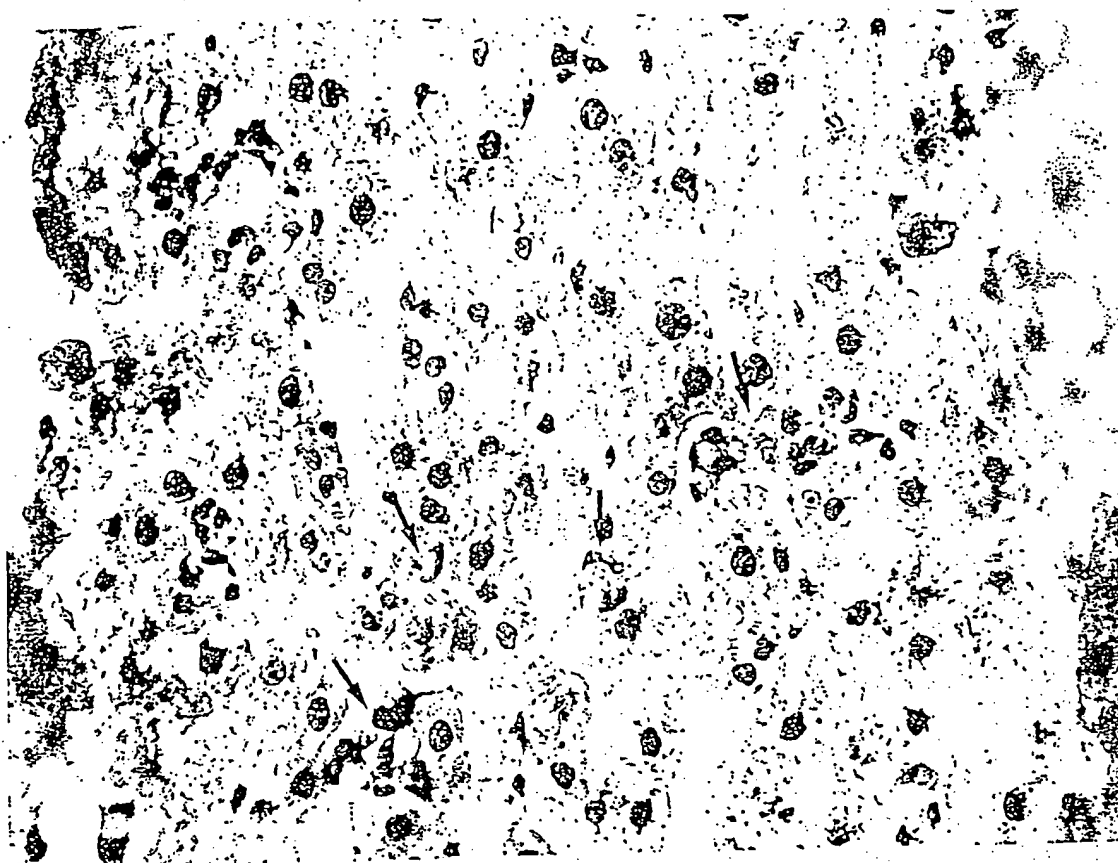


Abb. 2 b

Gruppe II. Starke Belastung. Bildung von reichlich Sternzellknötchen. In der Fettfärbung reichlich Fetteinlagerungen in den Kupffer'schen Sternzellen (Pfeile).

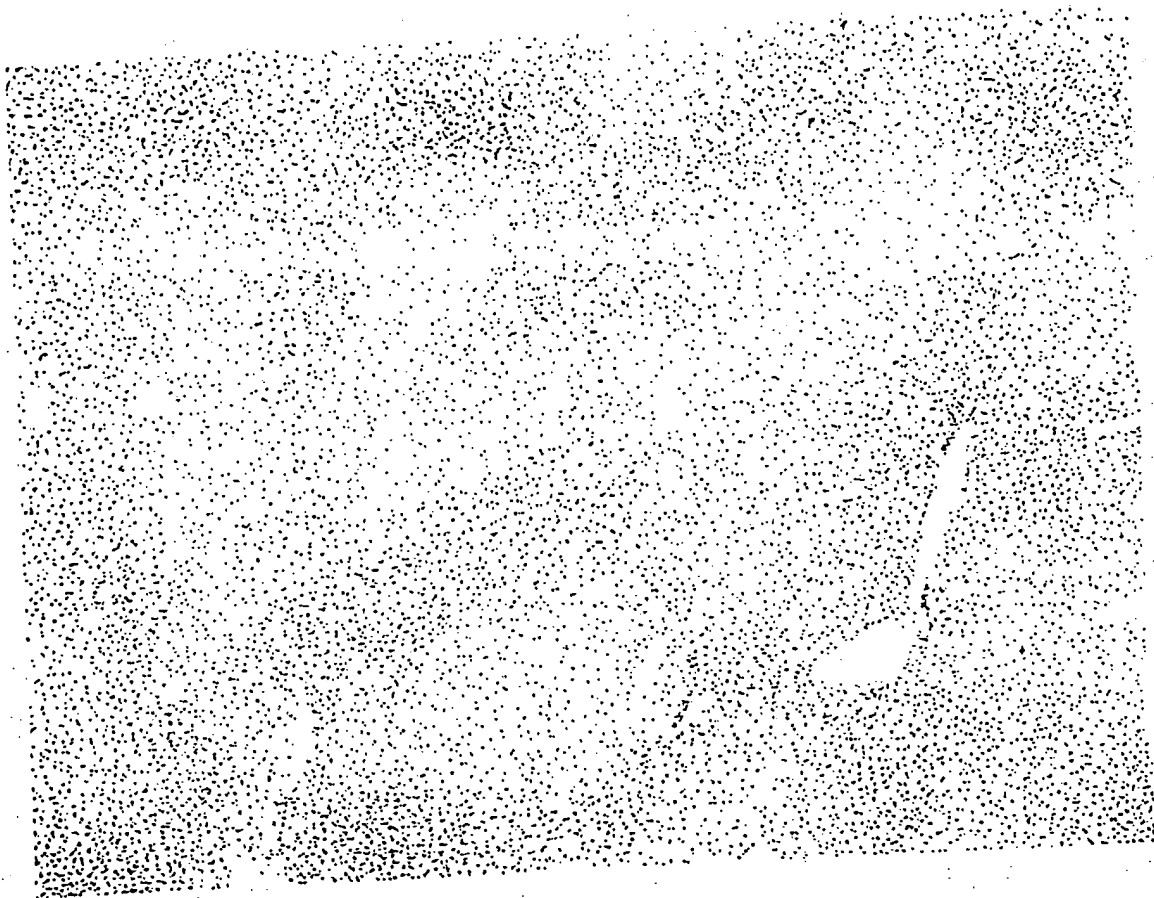


Abb. 2 c
Gruppe III. Normaler Befund. Keine Sternzellknötchen. In der Fettfärbung in
den Sternzellen keine Fettspeicherung nachzuweisen.

POOR QUALITY

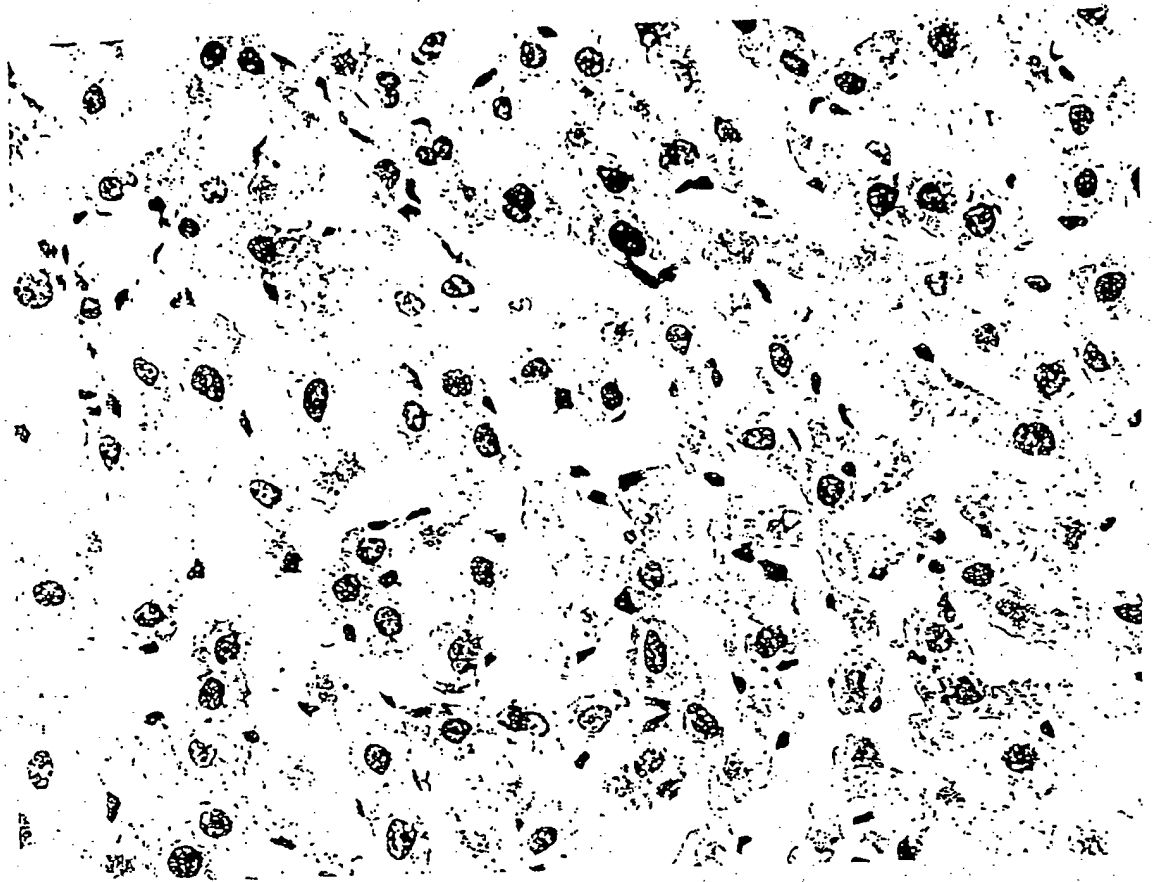


Abb. 2 c

Gruppe III. Normaler Befund. Keine Sternzellknötchen. In der Fettfärbung in den Sternzellen keine Fettspeicherung nachzuweisen.



EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
X	GB-A-2 033 745 (WELLCOME) * Ansprüche 1-4,10-12; Seite 3, Zeilen 48-52; Seite 4, Zeilen 28-30,56-60; Seite 5, Zeilen 9-11 *	1-3,5-8 ,13-15, 17,19, 20	A 61 K 31/20 A 61 K 31/23 A 61 K 9/10
X	EP-A-0 115 419 (EFAMOL) * Ansprüche; Seite 8, Zeilen 23-27; Seite 9, Zeilen 14-17; Seite 10, Zeilen 13-15,23-25; Seite 11; Beispiele *	1-3,5-8 ,10-15, 19,20, 22-24	
D,X	FR-A-2 542 613 (TERUMO) * Ansprüche; Seite 2, Zeilen 14-34; Seite 3, Zeilen 21-27; Seite 4, Zeilen 4-8,22-24 *	1-3,5-8 ,13-15, 17-20	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
			A 61 K
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt			
Recherchenort DEN HAAG		Abschlußdatum der Recherche 13-01-1989	Prüfer SCARPONI U.
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur		T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument	

EPF FORM 1503 03.82 (P/9403)

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.